

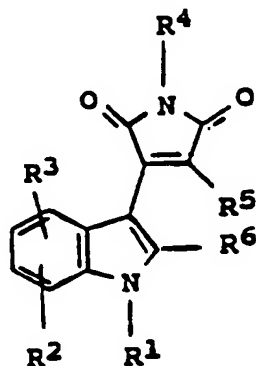
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

BC

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 403/04, A61K 31/40 C07D 417/14, 401/14, 413/14 C07D 471/04, 473/40, 473/34 // (C07D 471/04, 221/00, 209/00) (C07D 471/04, 235/00, 221/00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/13070</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. September 1991 (05.09.91)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00331</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1991 (22.02.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 05 970.7 26. Februar 1990 (26.02.90) DE</p> <p>(71) A-melder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHULTZ, Michael [DE/DE]; Otto-Beck-Str. 14, D-6800 Mannheim 1 (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Karlsruher Str. 22/6, D-6940 Weinheim (DE). HAAG, Rainer [DE/DE]; Stahlbühlring 1, D-6802 Ladenburg (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Barbarastr. 49, D-8122 Penzberg (DE). RUSSMANN, Eberhard [DE/DE]; Sindelsdorferstr. 73A, D-8122 Penzberg (DE).</p>		<p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: NOVEL TRISUBSTITUTED MALEINIMIDES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE MALEINIMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE ARZNEIMITTEL, DIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTEN</p>		



(I)

(57) Abstract

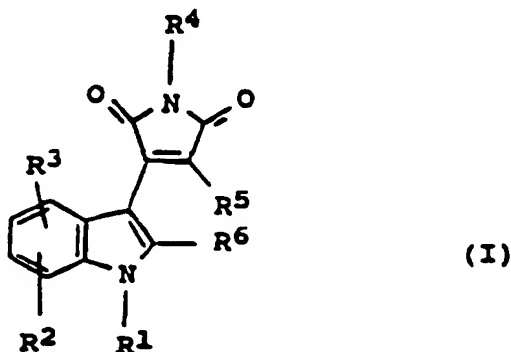
Compounds of formula (I) in which the substituents R¹ - R⁶ have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune or allergic diseases.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten R¹ - R⁶ die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben. Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

Neue trisubstituierte Maleiminide, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte Derivate des Maleiminids der allgemeinen Formel I

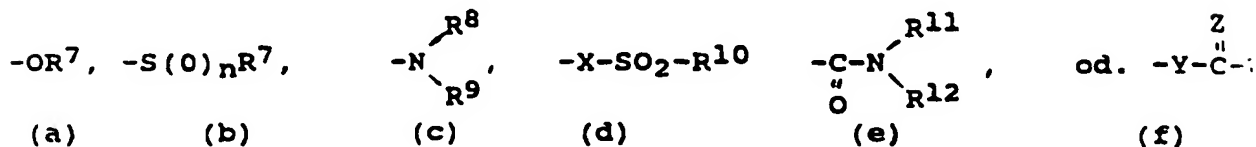


worin

R¹ Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach substituierten C₁-C₁₀ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

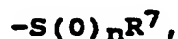
R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

R^4 einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxylgruppen substituierten C_3 - C_7 -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel $-OR^7$ oder, $-NR^8R^9$ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R^1 besitzt,

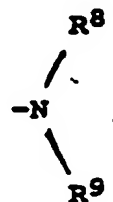
R^5 einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



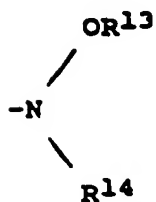
(a)



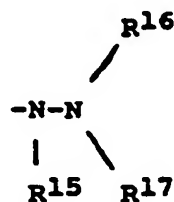
(b)



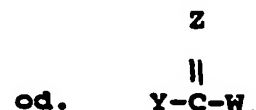
(c)



(g)



(h)



od.

(f)

bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

- R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;
- R⁷ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,
- R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,
- R¹⁰ Alkyl oder Aryl bedeutet,
- R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,
- R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R¹¹ und R¹² besitzen,

n = 0, 1 oder 2,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet,
mit der Bedingung, daß

R⁵ nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der
Formel (c) ist

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basi-
schen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen mit R⁵ = aromatische monocyclische Gruppen der
Formel (c) sind im EP-A-328,026 beschrieben bzw. von der all-
gemeinen Formel umfaßt.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder
verzweigte C₁-C₇-Alkylgruppe wie Methyl, Ethyl,
Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl,
Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, iso-
Propyl und Butyl,

Alkenyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder
verzweigte C₃-C₇-Alkenylgruppe wie Allyl, Methyl-
allyl, Isopantenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, insbeson-
dere Allyl,

Alkinyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder
verzweigte C₃-C₇-Alkinylgruppe wie Propargyl,
Butinyl n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Propar-
gyl,

Alkoxy eine C₁-C₅-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy,
Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy

WO 91/13070

und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,

Acyl allein oder in Kombination einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₇-Alkancarbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl oder einen aromatischen oder heteroaromatischen Säurerest, wie Benzoyl, Picoloyl und Oxazoloyl,

Aryl allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyano, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl,

Hetaryl eine aromatische 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyano,

Haloalkyl einen Alkylrest, der ein oder mehrere Halogenatome trägt, wobei die Reste Chlormethyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

Halogen Fluor, Chlor oder Brom,

C₃-C₇-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte C₃-C₇-Cycloalkylrest trägt in der Regel 1-3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

Der Kohlenhydratrest von R¹ bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der C₁-C₁₀ aliphatische Rest von R¹ bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl und Propargyl.

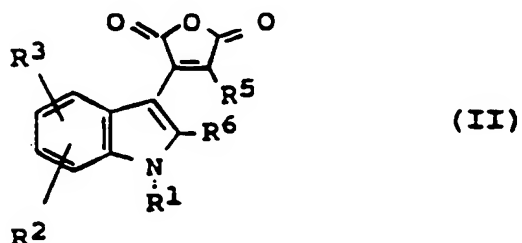
Drei- bis siebengliedrige Ringe, die R⁸ und R⁹ bzw. R¹⁰ und R¹¹ bzw. R¹³ und R¹⁴ bzw. R¹⁶ und R¹⁷ zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin-, der Pyrrolin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z.B. Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere C₁-C₃ Alkyl und C₁-C₃ Alkoxygruppen, wie z.B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Ein bicyclischer Heteroaromat R⁵ (mit jeweils 1-3 Heteroatomen) besteht aus zwei miteinander kondensierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Gruppen, die unsubstituiert oder substituiert sind, z.B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- und Dialkylamino, Mercapto, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl.

Beispiele von bicyclischen Heteroaromaten R^5 sind Purinreste wie Purinyl, 9-Xanthinyl, 9-Guanyl, 9-Adenyl, 6-Mercapto-9-adenyl, 6-Chlor-9-purinyl und 6-Hydroxy-9-purinyl, ferner 4-Aza-1-benzimidazolyl und 7-Aza-1-indolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

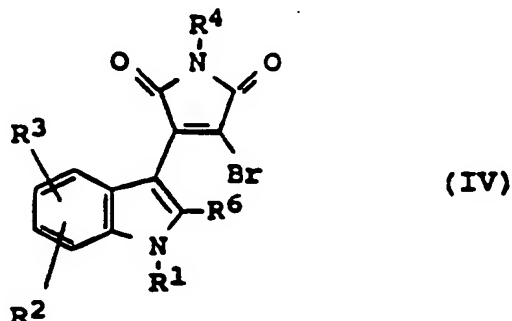


in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IIIa,



in der R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzt und " A^- " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R⁵, die oben genannte Bedeutung besitzt und "M" ein Alkalimetall bedeutet, umgesetzt, oder

- c) im speziellen Fall, wenn R⁵ einen aliphatischen Rest der oben genannten Definition bedeutet, eine Verbindung der Formel IV mit einem metallorganischen Derivat der allgemeinen Formel V, in der "M" ein Metall wie Lithium oder Kupfer bedeutet, umgesetzt, oder
- d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,

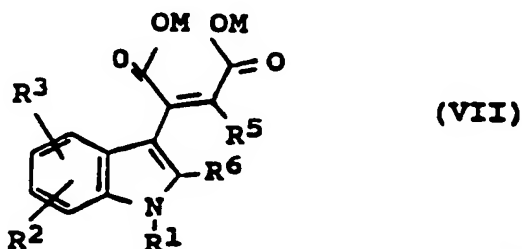


wobei R⁵ einen Rest der Formel (a), (b) mit n = 0, (c), (g) oder (h) bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt, oder

- e) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R¹ Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oder
- f) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,
- g) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und
- h) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

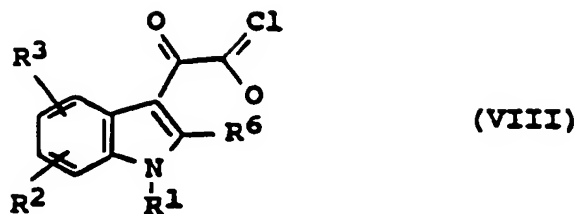
Verbindungen der allgemeinen Formel II können dargestellt werden, indem man entweder

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



in der R¹, R², R³, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



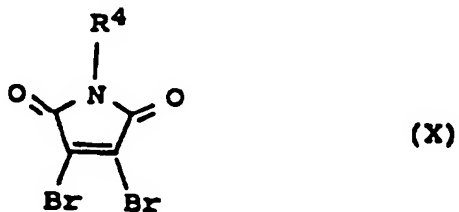
in der R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der R^5 die oben genannten Bedeutungen besitzt,

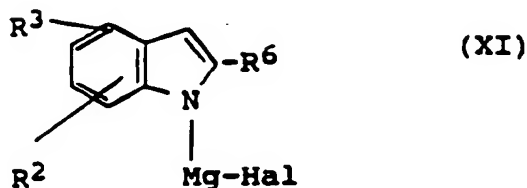
umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der R^4 die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einer Ver-

bindung der allgemeinen Formel XI,



in der R^2 , R^3 und R^6 die obengenannten Bedeutungen besitzen und "Hal" Halogen wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt.

Metallorganische Verbindungen der allgemeinen Formel V, wobei R^5 einen aliphatischen Rest der oben angegebenen Definition bedeutet, lassen sich in an sich bekannter Weise durch Metallierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII,



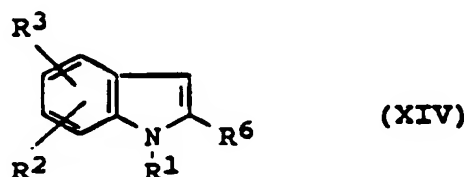
mit beispielsweise Lithium oder durch Ummetallierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII,



mit Kupferhalogeniden oder durch Deprotonierung CH-acider Verbindungen der Formel VI mit starken Basen wie Alkyl-Lithium oder Alkalihydriden gewinnen (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984).

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XIV,



in der R¹, R², R³ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit Oxalylchlorid umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



in der R⁴ die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III oder IIIa erfolgt in an sich bekannter Weise 1)2)3) entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenchlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei

einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

- 1) B.W. Larner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)
- 2) S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 (1971)
- 3) M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 (1948)

Die Grignard-Reaktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV zwischen einer Verbindung der Formel X und einer solchen der Formel XI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmäßigerweise wird eine Verbindung der Formel XI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallderivat der Formel V erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das Alkalimetallderivat wird dabei vorzugsweise in situ durch Deprotonierung einer Verbindung der Formel VI mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, erzeugt.

Im speziellen Fall der Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer metallorganischen Verbindung der Formel V wird diese zunächst in situ in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Ether unter Schutzgas bei einer Temperatur zwischen -70°C und 0°C erzeugt, bevor man eine Verbindung der Formel IV unter den üblichen Bedingungen des Arbeitens mit metallorganischen Reagenzien hinzulügt (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde. 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984).

Die Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VI erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Pyridin, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ether ohne oder mit Zusatz einer geeigneten Hilfsbase wie tertiärer Amine bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. U.U. kann auf ein Lösungsmittel auch verzichtet werden. Die Komponente der Formel VI dient dann sowohl als Lösungsmittel für eine Verbindung der Formel IV, als auch als Reaktionspartner.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R^1 Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich für die N^1 -Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe R^1 kann z.B. in eine Verbindung der Formel I, in der R^1 Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetallderivat, z.B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z.B. einem Alkylenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe R^1 kann man durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der R^1 Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der R^1 Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der R^1 Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umgesetzt werden. Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R^4 Wasserstoff bedeutet, nach Variante f) kann man in an sich bekannter Weise für die N^1 -Substitution von Maleinimiden durchführen z.B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der R^4 Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch

i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁴ Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder

ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z.B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenverbindung der Formel I, in der R⁴ einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z.B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Mercaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R⁴ einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante g) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z.B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfinyl- bzw. Alkylsulfinylalkylgruppe und letztere gewünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxycarbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z.B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatoalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (f) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Amino bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Alkylthio bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithioiminocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppe kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylats umgewandelt werden.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (f), in der $Y=S$, $Z=NH$ und $W=Amino$ ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner läßt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wässrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante h) kann durch Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche die von einer anorganischen Base, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, oder von einer organischen Base, wie Äthylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete

Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z.B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel II aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). Z.B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in eine Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säure-bindenden Mittels, zweckmässigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z.B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XIV mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C. Die resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XV wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie

Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XV umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z.B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z.B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatographisch trennen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen hemmen. Sie können daher in der Behandlung von Immunkrankheiten oder zu Organtransplantationen eingesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen ferner die Degranulation basophiler Granulozyten und eignen sich daher zur medikamentösen Behandlung oder Prophylaxe von allergischen Erkrankungen.

Die Maleinimide der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Maleinimide der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, speziell von inflammatorischen, allergischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabreichung an Erwachsene im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

- BV
1. 1-Methyl-3-isobutyloxy-4-(1-(3-aminopropyl)-5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
 2. 1-Propyl-3-hydroxy-4-(1-(2-hydroxypropyl)-5-chlor-3-indolyl)-maleinimid
 3. 1-Ethyl-3-cyclohexyloxy-4-(1-dimethylaminocarbonylmethyl-4,5-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
 4. 1-Isopropyl-3-(4-fluorphenyloxy)-4-(1-pyrrolidinylcarbonylmethyl-5-fluor-3-indolyl)-maleinimid
 5. 1-Isopentyl-3-(4-methoxyphenyloxy)-4-(1-methylsulfinylpropyl-5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
 6. 1-Cyclohexyl-3-(4-pyridinyloxy)-4-(1-methylsulfonylpropyl-5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid
 7. 1-Cyclopropyl-3-methoxycarbonylethyloxy-4-(1-methylcarbonylethyl-5-nitro-3-indolyl)-maleinimid
 8. 1-Cyclopentyl-3-methylcarbonylmethyloxy-4-(1-allyl-5-amino-3-indolyl)-maleinimid
 9. 1-Butyl-3-hydroxyethyloxy-4-(1-isohexyl-5-carbonyl-3-indolyl)-maleinimid
 10. 1-Benzyl-3-methoxyethyloxy-4-(1-dimethylphosphonylmethyl-5-ethylamino-3-indolyl)-maleinimid
 11. 1-Tert.-butyl-3-methylsulfinyl-4-(1-methyl-5-ethyloxycarbonyl-3-indolyl)-maleinimid

12. 1-Octyl-3-methylsulfonyl-4-(1-methyl-5-carboxy-3-indolyl)-maleinimid
13. 1-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-(N-butyl-N-methyl)-amino-4-(1-(3-hydroxypropyl)-5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
14. 1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-4-(1-(3-guanidino-propyl)-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
15. 1-(4-Methoxycyclohexyl)-3-hydroxyamino-4-(1-ethyl-5-methylsulfonyl-3-indolyl)-maleinimid
16. 1-(4-Pyridinyl)-3-methoxyamino-4-(1-(2-methoxyethyl)-5-pentanoylamino-3-indolyl)-maleinimid
17. 1-Cyanomethyl-3-hydrazino-4-(1-(2-carboxyethyl)-3-indolyl)-maleinimid
18. 1-Amidinomethyl-3-acetyl-4-(1-methyloxycarbonylethyl-3-indolyl)-maleinimid
19. 1-Ethyloxycarbonylmethyl-3-pentyloxy-4-(1-β-D-glucopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid
20. 1-(2-Ureidoethyl)-3-octyloxy-4-(1-β-D-mannopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid
21. 1-(5-Methoxypentyl)-3-isopropyl-4-(5-dimethylamino-3-indolyl)-maleinimid
22. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid
23. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-cyclohexyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

24. 1-Benzyl-4-(1-(3-azidopropyl)-3-indolyl)-maleinimid
25. 4-(1-(2-Cyanoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
26. 1-Acetamido-3-(9-xanthinyl)-4-(1-(2-fluorethyl)-3-indolyl)-maleinimid
27. 1-(4-Fluorphenyl)-3-(9-guanyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
28. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(9-adenyl)-4-(5-fluor-3-indolyl)-maleinimid
29. 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
30. 1-Cyano-3-(9-purinyl)-4-(5-cyano-3-indolyl)-maleinimid
31. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-ethyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid
32. 1-Isopropyl-3-dimethylamino-4-(5-carboxamido-3-indolyl)-maleinimid
33. 1-Isopropyl-3-butyloxy-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid
34. 1-Ethynyl-3-isopropyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid
35. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-ureidoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
36. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-guanidinoethyl)-3-indolyl)-maleinimid
37. 1-Cyclopropyl-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

38. 1-Methyl-3-(6-acetamido-9-puriny1)-4-(1-acetamido-3-indoly1)-maleinimid
39. 1-Butyl-3-(6-methyl-9-puriny1)-4-(3-indoly1)-maleinimid
40. 1-Methyl-3-N-hydroxy-N-methylamino-4-(3-indoly1)-maleinimid
41. 1-Methyl-3-(1-(2,2-dimethyl)-hydrazino-4-(3-indoly1)-maleinimid
42. 1-Methyl-3-acetyl-4-(3-indoly1)-maleinimid
43. 1-Methyl-3-phenylsulfinyl-4-(3-indoly1)-maleinimid
44. 1-Methyl-3-phenylsulfonyl-4-(3-indoly1)-maleinimid
45. 1-Ethyl-3-methyloxy-4-(1-(2-bromethyl)-3-indoly1)-maleinimid
46. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-methylaminoethyl)-3-indoly1)-maleinimid
47. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-hydroxyethyloxymethyl)-3-indoly1)-maleinimid
48. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfinylethyl)-3-indoly1)-maleinimid
49. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfonylethyl)-3-indoly1)-maleinimid
50. 1-Methyl-3-butyl-4-(1-(2-thiocyanatoethyl)-2-methyl-3-indoly1)-maleinimid
51. 1-Methyl-3-(N-(2-pyrrolidonyl)-4-(3-indoly1)-maleinimid

52. 1-Methyl-3-aminocarbonylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 210°C.
53. 1-Methyl-3-amidinothio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 168°C.
54. 1-Methyl-3-(N-methyl-2-diazolylthio)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 224°C.
55. 3-Phenyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 237°C.
56. 1-Methyl-3-phenyloxy-4-(1-methyl-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190°C.

Beispiel 1

1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Zu einer Suspension von 67 mg (2.7 mmol) 97proz. NaH in 10 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur 0.28 ml (2.7 mmol) Thiophenol. Man rührt den Ansatz 30 min und fügt dann eine Lösung von 1 g (2.5 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid langsam hinzu. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 1.5 h wird die Lösung i.Vak. eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Heptan = 1:5). Man erhält 0.7 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(1-(tert.-butoxycarbon,1)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 138-141°C.
- b) 1 g des Produktes 1a) werden in 15 ml Trifluoressigsäure gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i.Vak. eingeeengt und der Rückstand aus

Ether/Isohexan kristallisiert. Man erhält 0.72 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 225°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Methyl-3-methoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 162-164°C.
- 1.2 1-Methyl-3-ethoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 175°C.
- 1.3 1-Methyl-3-phenyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 202-205°C.
- 1.4 1-Methyl-3-(4-pyridinyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190-192°C.
- 1.5 1-Methyl-3-(2-4,5-dihydro-thiazolyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 134-136°C.
- 1.6 1-Methyl-3-dimethylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 90°C (Zers.).
- 1.7 1-Methyl-3-(1-piperidinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 248°C.
- 1.8 1-Methyl-3-phenylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 232-235°C.
- 1.9 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 219-221°C.
- 1.10 1-Methyl-3-(1-(4-diphenyl-methyl)-piperazinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 226-230°C.
- 1.11 1-Methyl-3-(N-phenylacetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 110°C (Zer..).
- 1.12 1-Methyl-3-(N-benzylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 172-174°C.

- 1.13 1-Methyl-3-(N-phenyl-4-(3-phenyl-5-methyl-isoxazoloyl))-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.14 1-Methyl-3-methylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 255°C.
- 1.15 1-Methyl-3-(N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 220-225°C.
- 1.16 1-Methyl-3-bis-(ethoxycarbonyl)-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 47°C.
- 1.17 1-Methyl-3-(4-aza-1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 230-235°C.
- 1.18 1-Methyl-3-(6-chlor-9-puriny1)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.19 1-Methyl-3-(6-amino-9-puriny1)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
- 1.20 1-Methyl-3-(7-aza-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 150°C (Zers.).

Beispiel 2

1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

In einen ausgeflamten 100 ml Dreihalskolben gibt man 0.5 g (2.64 mmol) CuI. Man flammt mehrmals aus und lässt im Stickstoff-Strom abkühlen. Nachdem man 15 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugefügt hat, kühlt man den Ansatz auf -40°C ab. Man gibt 5.28 mmol Butyllithium in Hexan langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzu und rührt die Mischung für 20 min bei -40°C. Nachdem man die Cupratlösung auf -66°C abgekühlt hat, fügt man eine Lösung von 0.72 g (1.77 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-

butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb von 30 min hinzu. Man rührt den Ansatz 1.5 h, läßt ihn langsam auf -40°C erwärmen und gibt 0.68 ml Nitrobenzol hinzu (R.K. Olsen et al., J.Org.Chem. 47, 4605 (1982)). Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann in 125 ml 3 N HCl gegossen. Man extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten Phasen und engt i.Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 10 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und 2 h bei Raumtemperatur belassen. Man engt i.Vak. ein, nimmt den Rückstand zweimal in Toluol auf und destilliert das Lösungsmittel jeweils i.Vak.. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach Einengen i.Vak. säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 0.11 g 1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 156-158°C.

Beispiel 3

1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Die Lösung von 6 g (15 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 150 ml methanolischem Ammoniak und 10 ml Dimethylformamid wird 4 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, nacheinander mit wenig Methanol und Ether gewaschen und i.Vak. getrocknet. Man erhält 3.1 g 1-Methyl-3-amino-4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 182°C.
- b) 350 mg (1.02 mmol) der Verbindung 3a) werden 20 min auf 220°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 5 ml Methanol gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 200 mg 1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 190°C (Zers.).

Beispiel 41-Methyl-3-acetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Die Lösung von 340 mg (1 mmol) der Verbindung 3a) in 5 ml Acetanhydrid wird 12 h bei 70°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt und die wäßrige Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1:1). Man erhält 300 mg 1-Methyl-3-acetylamino-4-((1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 155-160°C (Zers.).
- b) 250 mg der Verbindung 4a) werden 20 min auf 180°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 10 ml Ether gerührt, der Niederschlag abgesaugt und i.Vak. getrocknet. Man erhält 180 mg 1-Methyl-3-acetylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. >250°C.

Beispiel 51-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 425 mg (1,1 mmol) 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(3-indolyl)-maleinimid in 5 ml Acetanhydrid wird 1.5 h bei 120°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1:3). Man erhält 320 mg 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 212-215°C.

Pharmakologischer Testbericht

Die in der Patentanmeldung beschriebenen trisubstituierten Maleinimide beeinflussen die Proliferation und/oder die Funktion humaner Lymphozyten. Ein Vergleich der für eine halbmaximale Hemmung notwendigen Konzentration in den verschiedenen Testsystemen zeigt die Selektivität der geprüften Substanzen

METHODIK:

Präparation von peripheren humanen Leukozyten (PBL):

Peripheres Humanblut wird mit Heparin (Liquemin, Roche, Switzerland; 2500 IU/100 ml Blut) versetzt und mit dem gleichen Volumen PBS ohne Calcium und Magnesium (Boehringer Mannheim, Mannheim) verdünnt. Das verdünnte Blut wird 10 Minuten bei $800 \times g$ und bei Raumtemperatur zentrifugiert, um Blutplättchen im Serum abzutrennen. Der Zellschlag wird im ursprünglichen Volumen resuspendiert und davon 30 ml auf 20 ml Lymphozyten-Trennmedium (Boehringer Mannheim, Mannheim) in 50 ml Falcon-Zentrifugenröhrchen (Typ 2070, Becton Dickinson, New Jersey) vorsichtig aufpipettiert. Nach Zentrifugation (30 Minuten bei $400 \times g$, Zimmertemperatur) werden die PBL von der Trennschicht abpipettiert und einmal mit komplettiertem RPMI 1640 gewaschen (RPMI 1640 von Boehringer Mannheim, Mannheim; Zusätze: 10 Vol. % inaktiviertes fötales Kälberserum, 2 mmol Glutamin, 1 % BME-Vitamine, 10.000 IU-Penicillin und 10 mg Streptomycin per l Medium; alles von Boehringer Mannheim, Mannheim). Die PBL werden eingestellt auf 1×10^6 -Zellen/ml.

Gemischte Lymphozytenkultur (MLR)

1×10^5 PBL in 100 μ l RPMI 1640-Kulturmedium wird mit der gleichen Menge PBL eines anderen Blutspenders in Nunklon-Mikrotiterplatten gemischt. Dazu werden die zu testenden Verbindungen abgestuft zugegeben. Die allogene Reaktion der Zellen wird nach sechstägiger Inkubation anhand von eingebautem Radiothymidin (18-stündiger Puls) gemessen. Für jede geprüfte Konzentration wird die prozentuale Hemmung durch den Vergleich mit der Lösungsmittelkontrolle bestimmt. Aus den Konzentrationsabhängigen Hemmwerten wird sodann die in den Tabellen angegebene IC 50 interpoliert.

Mitogeninduzierte Zellproliferation (PWM)

200 μ l der PBL-Zellsuspension (2×10^5 PBL) werden mit 0,2 μ g/ml PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim) in Flachboden-Mikrotiterplatten einpipettiert. Nach Zugabe der zu testenden Substanzen wird der Ansatz über 48 Stunden inkubiert (37° C, 5 % CO₂, 95 % relative Luftfeuchtigkeit). 18 Stunden vor Beendigung der Inkubation wird Radiothymidin zugesetzt und nach dem Ernten der Zellen die eingebaute Radioaktivität bestimmt. Aus diesen Werten wird, wie oben beschrieben, die IC 50 berechnet.

Mitogeninduzierte Immunglobulinsynthese durch Leukozyten (IgG)

2×10^5 PBL werden in 200 μ l komplementiertem RPMI 1640-Medium mit 0,2 μ g/ml PWM in Mikrotiterplatten bei 37° C, 5 % CO₂ und 95 % relative Luftfeuchtigkeit über neun Tage inkubiert. Dann wird der Kulturüberstand geerntet und daraus über ein ELISA-Verfahren die Konzentration an humanem IgG bestimmt.

Tumorstadium-Inhibitionstest (TGI)

Eine chemisch-induzierte (Methylcholanthren A) Mäuse-fibrosarcom-Zelllinie wird in wöchentlichen Abständen propagiert. Für einen In-vitro-Test werden die Zellen zweimal gewaschen und in dem o. a. Kulturmedium auf eine Zelldichte von 5×10^4 Zellen/ml eingestellt. 200 μ l dieser Zellsuspension werden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben und mit den zu testenden Verbindungen über 48 Stunden bei 37° C, 5 % CO₂ und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Drei Stunden vor Ablauf der Inkubationszeit wird Radiothymidin zugegeben und nach dem Ernten die Menge eingebaute Radioaktivität bestimmt. Die Auswertung des Versuches erfolgte wie oben beschrieben.

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die IC 50-Werte für sieben Beispiele aus der Patentanmeldung zusammengefaßt. Allgemein zytotoxisch wirkende oder zytolytische Verbindungen hemmen sowohl die Allogen-induzierte, die Mitogen-induzierte als auch die spontane Proliferation eukaryotischer bei vergleichbaren Konzentrationen. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß für eine halbmaximale Hemmung der Proliferation in den meisten Fällen

durchaus unterschiedliche Konzentrationen notwendig sind. Besonders auffallend ist jedoch, daß für eine halbmaximale Hemmung der Immunglobulinsynthese Konzentrationen ausreichen, die zum Teil mehr als Faktor 100 niedriger liegen als die für eine Hemmung der spontanen Tumorzellenproliferation notwendige.

Tabelle 1

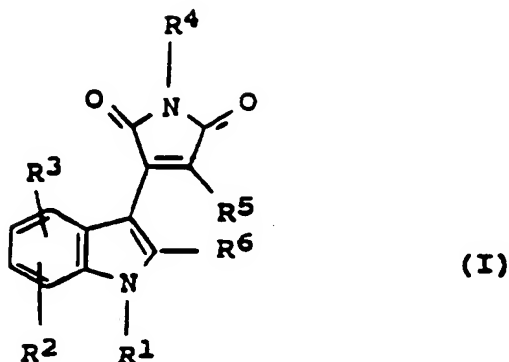
Immunpharmakologische In-vitro-Wirkung von trisubstituierten Maleinimiden an humanen Leukozyten und murinen Tumorzellen. Angegeben sind IC 50-Werte in $\mu\text{g/ml}$.

Beispiel	MLR	PWM	TGI	IgG
1	> 10	1.9	> 10	4.2
1.4	0.58	0.70	2.6	< 0.1
1.15	> 10	> 10	> 10	0.66
2	4.5	6.0	7.8	0.45
3	8.5	2.3	> 10	< 0.1
4	5.1	4.9	> 10	< 0.1
5	5.3	> 10	7.0	< 0.1

MLR: Gemischte Lymphozytenkultur; PWM: pokeweed-mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation; TGI: Tumorstichtums-inhibitionstest; IgG: PWM-induzierte IgG-Synthese; n.d. nicht gemessen (Methodenbeschreibung siehe Text)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

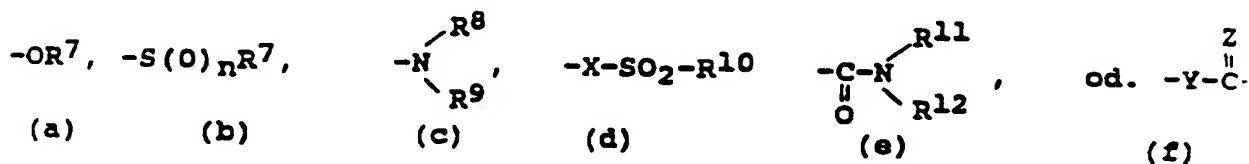


worin

R¹ Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten C₁-C₁₀ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R² und R³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dial-

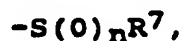
kylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

R⁴ einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C₃-C₇-Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel -OR⁷ oder, -NR⁸R⁹ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ besitzt,

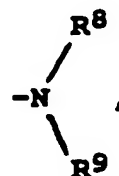
R⁵ einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



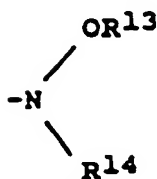
(a)



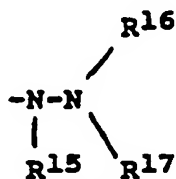
(b)



(c)



(g)



(h)



(f)

bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl,

Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R⁷ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl,

Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R¹⁰ Alkyl oder Aryl bedeutet,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R¹¹ und R¹² besitzen,

n = 0, 1 oder 2,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

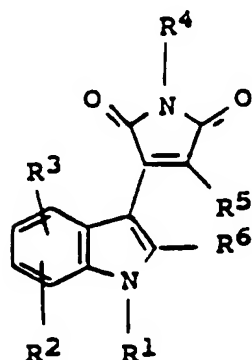
Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet,
mit der Bedingung, daß

R⁵ nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel
(c) ist

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



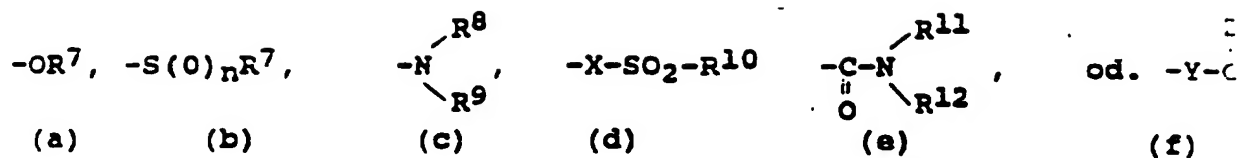
(I)

worin

R¹ Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten C₁-C₁₀ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Nitro, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



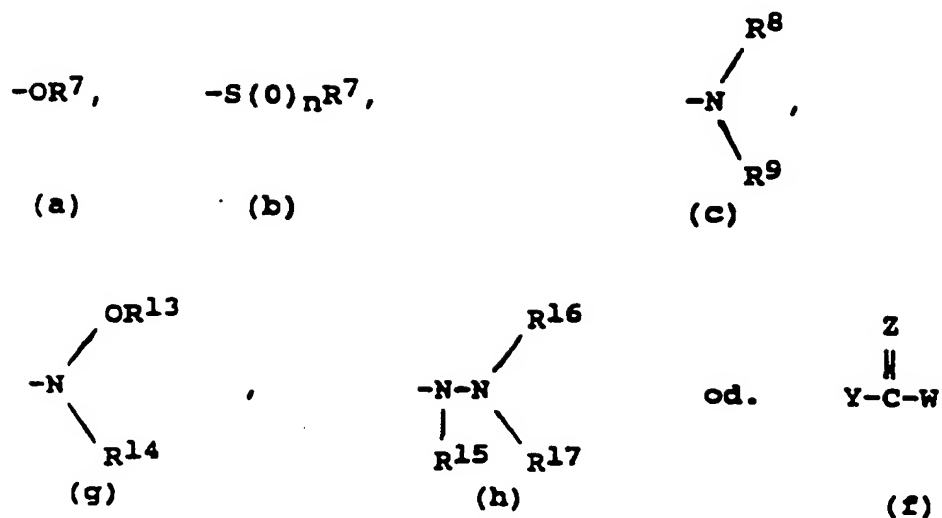
bedeuten,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

R^4 einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C_3 - C_7 -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel $-OR^7$ oder, $-NR^8R^9$ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R^1 besitzt,

R^5 einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen

Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R^1 mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,

R^6 Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R^7 Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl,

Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl-oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei-bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R¹⁰ Alkyl oder Aryl bedeutet,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R¹¹ und R¹² besitzen,

n = 0, 1 oder 2,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

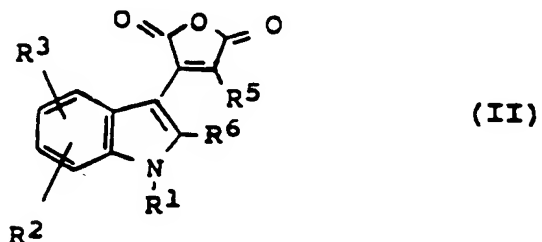
Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

R⁵ nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel (c) ist,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,
dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

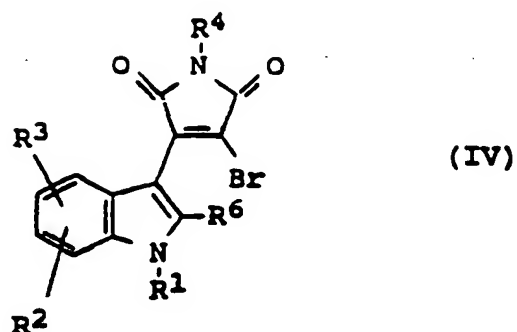


in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IIIa,



in der R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzt und " A^- " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzt und X Wasserstoff, ein Alkalimetall oder Kupfer bedeutet, umgesetzt,

und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

Code: 166-25770

WORLD PATENT
INTERNATIONAL PATENT OFFICE
WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International patent published on
the basis of the Patent Cooperation Treaty
INTERNATIONAL PUBLICATION NO. WO 91/13070 A1

International Patent
Classification⁵:

C 07 D 403/04
A 61 K 31/40
C 07 D 417/14
401/14
413/14
C 07 D 471/04
473/40
473/34
//(C 07 D 471/04
221/00
209/00)
(C 07 D 471/04
235/00
221/00)

International Patent
Application No.:

PCT/EP91/00331

International Patent
Application Date:

February 22, 1991

International Patent
Publication Date:

September 5, 1991

Published prior to the expiration of the period which
is permitted for changes to be made to the claims.
Publication is repeated in the event that changes are
applicable.

Priority:
No.: P 4005970.7
Date: February 26, 1990
Country: Federal Republic of Germany

NOVEL TRISUBSTITUTED MALEIMIDES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND MEDICINAL AGENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

Patent applicant (for all the
appointed countries except USA): Boehringer Mannheim GmbH
(Federal Republic of
Germany/Federal Republic
of Germany)
Sandhoferstrasse 116
D-6800 Mannheim 31
(Federal Republic of
Germany)

Inventors/applicants
(only for the USA): Michael Schultz (Federal
Republic of Germany/
Federal Republic of
Germany)
Otto-Beck-Strasse 14, D-
6800 Mannheim 1, (Federal
Republic of Germany)

Christos Tsaklakidis
(Greece/Greece)
Karlsruher Strasse 22/6,
D-6940 Weinheim (Federal
Republic of Germany)

Rainer Haag (Federal
Republic of Germany/
Federal Republic of
Germany)
Stahlbühlring 1, D-6802
Ladenburg (Federal
Republic of Germany)

Werner Scheuer (Federal
Republic of Germany/
Federal Republic of
Germany)
Barbarastrasse 49, D-8122
Penzberg (Federal
Republic of Germany)

Eberhard Russmann
(Federal Republic of
Germany/Federal Republic
of Germany)
Sindelsdorferstrasse 73A,
D-8122 Penzberg (Federal
Republic of Germany)

Agent:

Manfred Weber et al.
Boehringer Mannheim GmbH,
Sandhoferstrasse 116,
D-6800 Mannheim 31
(Federal Republic of
Germany)

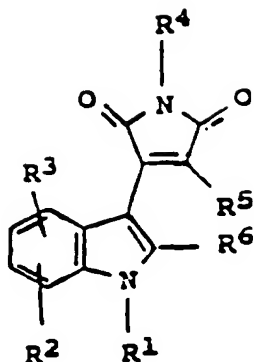
Appointed Countries:

Austria (European
patent), Australia,
Belgium (European
patent), Canada,
Switzerland (European
patent), Federal Republic
of Germany (European
patent), Denmark
(European patent), Spain
(European patent),
Finland, France (European
patent), Great Britain
(European patent), Greece
(European patent),
Hungary, Italy (European
patent), Japan, Republic
of Korea, Luxembourg
(European patent),
Netherlands (European

patent), Norway, Sweden
(European patent), Soviet
Union, United States of
America

Attached Documents:

International Search
Report

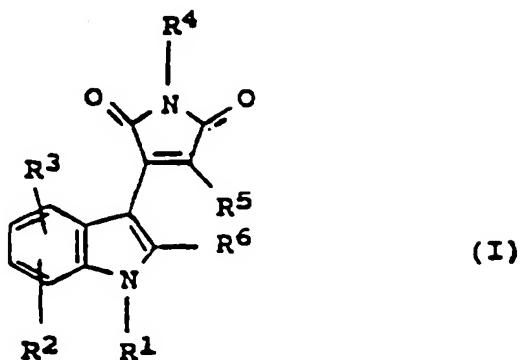


(I)

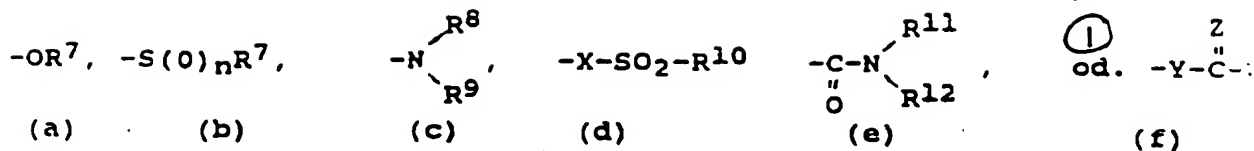
Abstract

Compounds of formula (I) in which the substituents R¹ - R⁶ have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune or allergic diseases.

The present invention relates to new trisubstituted derivatives of maleimide of general formula I



in which R¹ signifies hydrogen, acyl, an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated linear or branched unsubstituted C₁-C₁₀ aliphatic residue or a saturated or unsaturated linear or branched, C₁-C₁₀ aliphatic residue that has been substituted one or more times or, preferably, 1-3 times, whereby the substituents signify halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxamido, amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or a group of formula:

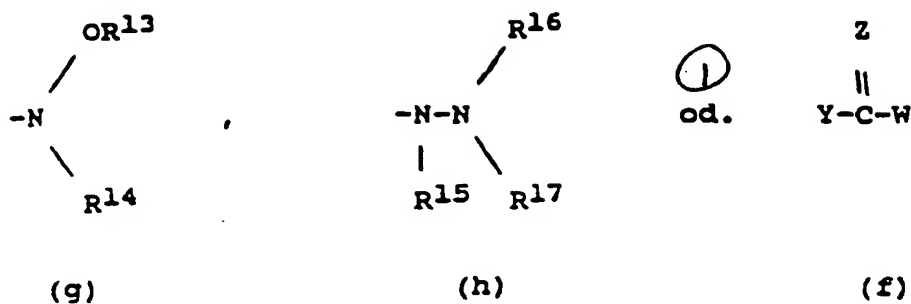
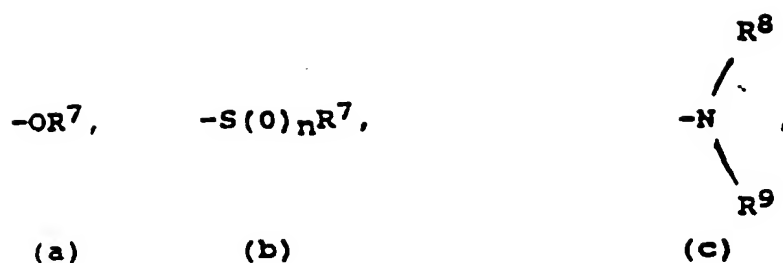


Key: 1 or

R^2 and R^3 can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkyloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, carboxamido, cyano, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, or together signify methylenedioxy;

R^4 signifies a $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula $-\text{OR}^7$ or $-\text{NR}^8\text{R}^9$, or has the same significance as R^1 ;

R^5 signifies an unsubstituted or substituted bicyclic heterocyclic aromatic group or a residue of formula:



Key: 1 or

R^6 or has the same significance as R^1 with the exception of the significance of "carbohydrate;" signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl,

- R^7 alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl; signifies hydrogen, a linear or branched alkyl residue, a linear or branched alkenyl residue, a linear or branched alkynyl residue, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl residue, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue (which is optionally hydrogenated or partially hydrogenated), an arylalkyl residue, a heteroarylalkyl residue, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylthioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;
- R^8 and R^9 can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl or acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl or, together with the nitrogen, can form a saturated or unsaturated three to seven-membered ring that can contain additional heteroatoms and is optionally substituted;
- R^{10} signifies alkyl or aryl;
- R^{11} and R^{12} can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, arylalkyl, aryl or heteroaryl or, together with the nitrogen, can form a three- to seven-membered ring that is optionally substituted and can contain additional heteroatoms;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} can be the same or different and signify acyl or possess the same significance as R^{11} and R^{12} ;

$n = 0, 1$ or 2 ;

$X = \text{NH}$ or O ;

$Y = \text{NH}$ or S ;

$Z = \text{NH}$, S or O ; and

$W =$ amino, alkylamino, dialkylamino or alkylthio on the condition that

R^5 does not signify an aromatic monocyclic group of formula (c) together with pharmacologically innocuous salts of acids or bases compounds of general formula I.

Compounds with $R^5 =$ aromatic monocyclic groups of formula (c) have been described in EP-A-328,026 or have been encompassed by the general formula.

In all cases, within the framework of the invention,

alkyl	alone or in combination signifies a linear or branched $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, amyl, isoamyl, hexyl and heptyl, particularly methyl, ethyl, propyl and butyl;
alkenyl	alone or in combination signifies a linear or branched $\text{C}_3\text{-C}_7$ alkenyl group, such as allyl, methylallyl, isopentenyl, n-hexenyl or n-decenyl, particularly allyl;

alkynyl	alone or in combination signifies a linear or branched C ₃ -C ₇ alkynyl group, such as propargyl, butynyl, n-hexynyl or n-décynyl, particularly propargyl;
alkoxy	signifies a C ₁ -C ₅ alkoxy group, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy and pentoxy, particularly methoxy, ethoxy, isopropoxy, butoxy and tert-butoxy;
acyl	alone or in combination signifies a linear or branched C ₁ -C ₇ alkanecarboxylic acid residue such as formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl and heptanoyl, particularly formyl, acetyl, propionyl and butyryl or an aromatic or heteroaromatic acid residue such as benzoyl, picoloyl and oxazoloyl;
aryl	alone or in combination signifies the phenyl group, which can optionally carry one or more or, preferably, 1-3 substituents such as halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, benzyloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, cyano, methylenedioxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl;

heteroaryl	signifies an aromatic 5- or 6-membered heterocyclic group which can, if desired, contain a benzene ring condensed to it such as pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, indolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, furanyl, particularly imidazolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, indolyl and benzimidazolyl; the substituted heteroaryl residue carries one or more or, preferably, 1-3 substituents such as halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino or dialkylamino and cyano;
haloalkyl	signifies an alkyl residue which carries one or more halogen atoms, whereby the chloromethyl and trifluoromethyl residues are preferred;
halogen	signifies fluorine, chlorine or bromine;
C ₃ -C ₇ cycloalkyl	signifies cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, particularly cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl; the optionally singly or multiply substituted C ₃ -C ₇ cycloalkyl residue generally carries 1-3 substituents from the group made up of the hydroxy group or the alkoxy group.

The carbohydrate residue of R^1 signifies glucopyranosyl, mannopyranosyl or ribofuranosyl, especially glucopyranosyl. The C_1 - C_{10} aliphatic residue of R^1 preferably signifies methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, isohexyl, n-hexyl, n-octyl, n-decyl, allyl, methallyl, isopentyl, n-hexenyl, n-decenyl, propargyl, butynyl, n-hexynyl, n-decynyl, especially methyl, ethyl, isobutyl, isohexyl, n-decyl, allyl, methallyl, isopentenyl and propargyl.

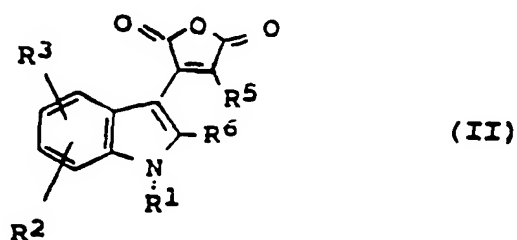
Three- to seven-membered rings which R^8 and R^9 and, as the case may be, R^{10} and R^{11} , R^{13} and R^{14} and R^{16} and R^{17} can form together with the nitrogen, to which they are bound, are preferably the aziridine ring, the pyrrolidine ring and the piperidine ring, especially the pyrrolidine ring. The heteroatoms that the rings can contain are nitrogen, sulfur or oxygen. Rings such as piperazine, morpholine and thiomorpholine are to be understood as being included here. Substituents of the aforementioned rings are, in particular, C_1 - C_3 alkyl groups and C_1 - C_3 alkoxy groups such, as methyl, ethyl or propyl or methoxy, ethoxy or propoxy.

One carbocyclic aromatic group R^5 (with in each case 1-3 hetero-atoms) consists of two cocondensed 5- or 6-membered aromatic groups that are unsubstituted or are substituted by, for example, one or more or, preferably, 1-3 substituents from the group containing halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino or dialkylamino, mercapto, alkylthio, alkysulfinyl and alkylsulfonyl. Examples of bicyclic heteroaromatic R^5 groups are purine residues such as

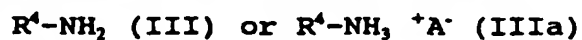
purinyl, 9-xanthinyl, 9-guanyl, 9-adenyl, 6-mercapto-9-adenyl, 6-chloro-9-purinyl and 6-hydroxy-9-purinyl and, in addition, 4-aza-1-benzimidazolyl and 7-aza-1-indolyl.

The compounds according to the invention of general formula I can be prepared by way of the feature that

a) a compound of general formula II

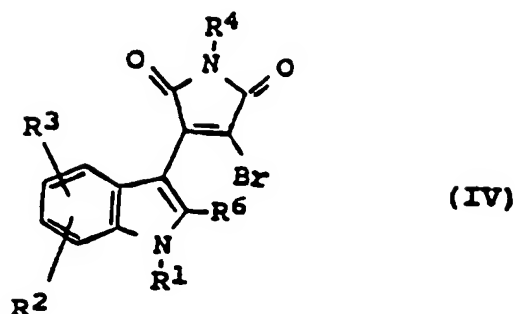


in which R^1 , R^2 , R^3 , R^5 and R^6 have the aforementioned significance is reacted with a compound of general formula III or IIIa,



in which R^4 has the above significance and A^- signifies an acid anion such as chloride, bromide, carbonate, sulfate or acetate, or

b) a compound of general formula IV



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^6 have the aforementioned significance is reacted with a compound of general formula V,



in which R^5 has the aforementioned significance and M signifies an alkali metal or

c) in the special case, when R^5 signifies an aliphatic residue with the definition above, a compound of general formula IV is reacted with an organometallic derivative of general formula V in which M signifies a metal such as lithium or copper or

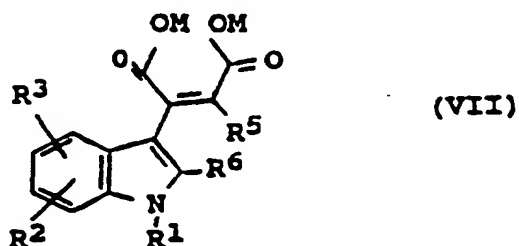
d) a compound of general formula VI



whereby R^5 signifies a residue of formula (a), (b) with $n = 0$, (c), (g) or (h), is reacted with a compound of general formula IV or

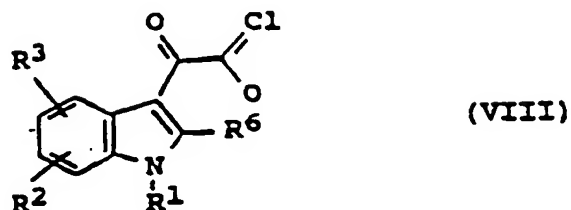
- e) a compound of general formula I, in which R¹ signifies hydrogen, and the nitrogen is appropriately substituted, or
- f) a compound of formula I, in which R⁴ is hydrogen, and which is substituted at the nitrogen, and
- g) if desired, a reactive substituent that is present in a compound of formula I is functionally transformed and
- h) if desired, an acidic or basic compound of general formula I is transformed into a pharmaceutically usable salt by a base or an acid, respectively.

Compounds of general formula II can be prepared either by reacting
a compound of general formula VII,



in which R¹, R², R³, R⁵ and R⁶ have the aforementioned significance and M signifies an alkali metal, with a concentrated mineral acid, or

a compound of general formula VIII

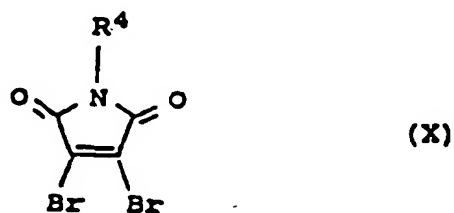


in which R^1 , R^2 , R^3 and R^6 have the aforementioned significance with a compound of general formula IX,

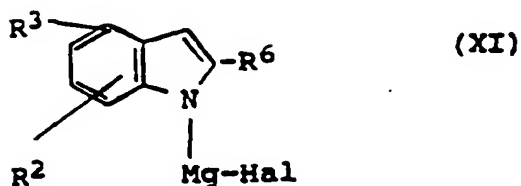


in which R^5 has the aforementioned significance.

Compounds of general formula IV can be prepared by reacting a compound of general formula X



in which R^4 has the aforementioned significance with a compound of formula XI



in which R^2 , R^3 and R^6 have the aforementioned significance and Hal signifies a halogen such as chlorine, bromine or iodine.

Organometallic compounds of general formula V, whereby R^5 signifies an aliphatic residue with the definition above, can be prepared in a known manner by means of metalation of compounds of general formula XII



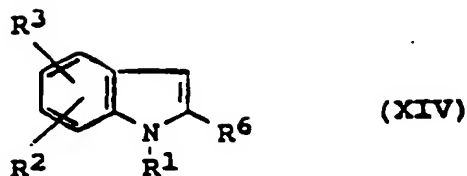
using, for example, lithium, or by the transmetalation of a compound of general formula XIII



with copper halides or by deprotonating CH-acidic compounds of formula VI with strong bases such as alkyllithium or alkali hydrides (see, for example, Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Volume 13: Organometallic Compounds, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984).

Compounds of general formula VII are obtainable from a compound of general formula I in which R^4 signifies methyl or ethyl by alkaline hydrolysis.

Compounds of general formula VIII can be prepared in a known manner by reacting an indole of general formula XIV



in which R^1 , R^2 , R^3 and R^6 have the aforementioned significance, with oxalyl chloride.

Compounds of general formula X can be prepared in a known manner by alkylation of 3,4-dibromomaleimide with a compound of general formula XV,



in which R^4 has the aforementioned significance and Abg signifies a leaving group from the group containing halogens such as chlorine, bromine or iodine, or from the group containing sulfonic acid esters such as tosylate, mesylate or triflate.

The reaction of a compound of formula II with a compound of formula III or IIIa takes place in a known manner [1,2,3] either as a result of the feature that the two reaction partners are reacted between 100°C and 250°C or, preferably, at 180°C , or in an inert solvent such as pyridine, methylene chloride, chloroform or dimethylformamide with or without the addition of a tertiary nitrogen base such as triethylamine and at a temperature between room temperature and the boiling point of the solvent that is used.

[1] B.W. Larner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., p. 680 (1952)

- [2] S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., Vol. 19, p. 545 (1971)
- [3] M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta. Vol. 31, p. 470 (1948)

The Grignard reaction between a compound of formula X or XI and a compound of general formula IV can be carried out in a known manner, e.g., in an inert solvent such as benzene, toluene, tetrahydrofuran or ether and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture. A compound of formula XI is expediently prepared in situ starting from indole or a substituted indole and a suitable alkylmagnesium halide such as methylmagnesium bromide or methylmagnesium iodide in a known manner.

The reaction of a compound of formula IV with the alkali metal derivative of formula V takes place by conventional methods in an inert solvent such as tetrahydrofuran, ether or dimethylformamide and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at 50°C. The alkali metal derivative that is used is preferably produced in situ by deprotonating a compound of formula VI with an alkali metal hydride, preferably sodium hydride.

In the special case of the reaction of a compound of formula IV with an organometallic compound of formula V, this is first produced in situ in an inert solvent such as tetrahydrofuran or ether under a protective gas at a temperature between -70°C and 0°C prior to adding a compound of formula IV under the usual conditions for working with organometallic reagents (see, for

example, Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Volume 13: "Organometallic Compounds," Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970-1984.

The reaction of a compound of formula IV with a compound of formula VI takes place in an appropriate solvent such as methanol, ethanol, pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran or ether without or with the addition of an appropriate auxiliary base, such as a tertiary amine, at temperatures between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture. Under certain circumstances, one can dispense with a solvent. The component of formula VI then serves both as the solvent for the compound of formula IV and as the reaction partner.

The N-substitution of a compound of general formula I, in which R¹ signifies hydrogen, according to variant e) can be carried out in a known manner for the N¹-substitution of indoles. A hydroxyalkyl group R¹ can, for example, be introduced into a compound of formula I in which R¹ is hydrogen by converting such a compound first into an alkali metal derivative, e.g., the sodium derivative, with sodium hydride and then reacting the derivative that is obtained with an agent that produces hydroxyalkyl groups, e.g., an alkylene oxide such as propylene oxide or ethylene oxide. An alkoxyalkyl group R¹ can be introduced by treating a compound of formula I, in which R¹ is hydrogen, with a suitable dialkylacetal in the presence of an acid, e.g., p-toluenesulfonic acid at an elevated temperature. In addition, a compound of formula I, in which R¹ signifies hydrogen, can be transformed by an alkyl halide, an arylalkyl halide or a heteroarylalkyl halide in the presence of a base into

a compound of formula I in which R^1 is alkyl or alkyl which has been substituted by aryl or heteroaryl. The N-substitution of a compound of formula I in which R^4 signifies hydrogen according to variant f) can be carried out in a known manner for the N¹-substitution of maleimides; e.g., one can transform a compound of formula I, in which R^4 is hydrogen, in an inert solvent, such as dimethylformamide, into the corresponding alkali metal derivative, such as the potassium derivative or the sodium derivative, with a base from the group of the alkali metal carbonates or alkali metal hydroxides such as potassium carbonate or sodium hydroxide and, if desired, react this

i) with an alkyl halide, an arylalkyl halide or a heteroarylalkyl halide to give a compound of formula I in which R^4 signifies alkyl or alkyl which has been substituted by aryl or heteroaryl or

ii) with an alkyl halide that contains an oxirane ring, such as epichlorohydrin, to give a compound of formula I in which R^4 signifies an alkyl residue which is substituted by an oxirane ring and, after opening of the oxirane ring using, e.g., mineral acids, ammonia, monoalkylamines or dialkylamines, alcohols or mercaptans, to give compounds of formula I in which R^4 signifies an alkyl residue which is disubstituted by two of the [following] groups: hydroxy, alkoxy, monoalkylamino, dialkylamino and alkylthio.

The functional transformation of compounds of formula I according to variant g) can be done in a known manner, e.g., by reducing the nitro group to an amino group and then alkylating or acylating the latter. An aminoalkyl group can be alkylated,

acylated or sulfonylated. An alkylthio group or an alkylthioalkyl group can be oxidized to give the alkylsulfinyl group or the alkylsulfinylalkyl group and the latter can, if desired, be oxidized to give the alkylsulfonyl group or the alkylsulfonylalkyl group. An alkoxycarbonylalkyl group can be hydrolyzed to give the carboxyalkyl group and the latter can then be converted to an amide or it can be transesterified. An alkoxyalkyl group can be reacted to give an alkylthioalkyl group or an arylthioalkyl group through an alkane thiol or thiophenol. An azidoalkyl group can be transformed into an aminoalkyl group by catalytic hydrogenation and the latter can, in turn, be subjected to functional modification, e.g., an alkylamino group can be transformed into an isothiocyanatoalkyl group by means of 1,1'-thiocarbonyldiimidazole. In addition, an aminoalkyl group can be transformed into an alkyl group which is substituted by a residue of formula (f) by the feature that, when $Y = NH$, $Z = NH$ and $W = \text{amino}$, one carries out a reaction using 3,5-dimethylpyrazo-1-carboxamidine or, when $Y = NH$, $Z = NH$ and $W = \text{alkylthio}$, one carries out a reaction using a dialkyl N-cyanodithioiminocarbonate.

An alkylcarbonyloxyalkyl group can be hydrolyzed to give the hydroxyalkyl group, and the latter can be transformed in a known manner into a haloalkyl group or an alkylsulfonyloxyalkyl group. A hydroxyalkyl group can also be transformed into an aminoalkylamino group by treatment with trifluoromethanesulfonic anhydride followed by reaction with an appropriate diaminoalkane.

An alkylsulfonyloxyalkyl group can, for example, be transformed into a monoalkylaminoalkyl group, a dialkylaminoalkyl group or a trialkylaminoalkyl group with a monoalkylamine a

dialkylamine or a trialkylamine, or into a cyanoalkyl group with an alkali metal cyanide or into an alkylthioalkyl group with an alkali metal alkanethiolate or into an acylthioalkyl group with an alkali metal thiocyanate.

Using thiourea, an alkylsulfonyloxyalkyl group can also be converted into an alkyl group which has been substituted by a residue of formula (f) in which $Y = S$, $Z = NH$ and $W = \text{amino}$.

In addition, a cyanoalkyl group can be converted into an amidinoalkyl group with ammonia, an acylthioalkyl group can be converted into a mercaptoalkyl group with aqueous ammonia, and a benzyloxyaryl group can be converted into a hydroxyaryl group by hydrogenolysis.

Of course, the aforementioned transformations only have an exemplary character and other modifications that are known to anyone who is skilled in the art can also be carried out.

The transformation of an acidic compound of formula I into a pharmaceutically usable salt according to variant h) can be carried out by treatment with an appropriate base in a known manner. Suitable salts are those derived from an inorganic base, e.g., sodium salts, potassium salts or calcium salts, or from an organic base, such as ethylenediamine, monoethanolamine or diethanolamine. The transformation of a basic compound of formula I into a pharmaceutically usable salt can be carried out by treatment with an appropriate acid in a known manner. Suitable salts are those derived from an inorganic acid, e.g., hydrochlorides, hydrobromides, phosphates or sulfates, or those derived from an organic acid, e.g., acetates, citrates, fumarates, tartrates, maleates, methanesulfonates or p-toluenesulfonates.

The preparation of the compound of formula II from a compound of formula VII takes place in a known manner (W. Steglich, Tetrahedron, Vol. 44, No. 10, p. 2887). For example, a compound of general formula I, in which R⁴ signifies methyl or ethyl, can be transformed into a compound of formula VII with concentrated caustic alkali, such as caustic soda or caustic potash, alone or in combination with an alcohol such as methanol, ethanol or propanol and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture, and this can be treated with a semiconcentrated [sic] mineral acid, such as hydrochloric acid or sulfuric acid.

The reaction of a compound of formula VIII with a compound of formula IX is preferably carried out in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane or ether with the addition of an acid binding agent, expediently a tertiary amine such as trialkylamine, e.g., triethylamine, at a temperature between -30°C and 40°C or, preferably, at room temperature. The reaction of an indole of general formula XIV with oxalyl chloride to give a compound of formula VIII takes place in a known manner in an inert solvent such as methylene chloride, diethyl ether or dimethylformamide and at a temperature between -20°C and the reflux temperature of the reaction mixture or, preferably, 0°C. The resulting compound of formula VIII can be isolated as such or it can be reacted in situ with a compound of formula IX to give a compound of formula II.

Alkylation of 3,4-dibromomaleimide with a compound of formula XV is carried out in a known manner by transforming 3,4-dibromomaleimide into the alkali metal derivative with a base

such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, sodium alcoholate or potassium alcoholate, sodium carbonate or potassium carbonate or sodium hydride or potassium hydride in an inert solvent such as methanol, ethanol, ether, tetrahydrofuran or dimethylformamide at a temperature between 0°C and the reflux temperature of the solvent used and reacting the alkali metal derivative with an alkylating agent of formula XV.

The compounds of general formula I of the invention can contain asymmetric carbon atoms.

The subject of the invention is thus diastereomers, racemates and the optically reactive forms of the compounds of general formula I of the invention. If diastereomers are produced in the synthesis of the compounds according to the invention, then these can be separated into the corresponding racemates using column chromatography.

The optically active compounds can be prepared from their racemic mixtures according to known methods.

Basic or acidic racemic mixtures can be separated into their optically active forms by their diastereomeric salts. Tartaric acid, malic acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, dibenzoyltartaric acid, cinchonine, phenylethylamine, brucine or quinine can be used for the separation of the racemates.

Neutral racemic mixtures can be separated chromatographically into the optically active forms using chiral phases.

Surprisingly, it has now been found that compounds of general formula I inhibit the proliferation of stimulated human spleen cells. Thus, they are especially suitable for the treatment of immune diseases and in organ transplants.

Compounds of general formula I also inhibit the degranulation of basophilic granulocytes and they can, therefore, find application in the treatment or prophylaxis of allergic diseases.

The maleimides of formula I and their salts can be used as medicinal agents, e.g., as pharmaceutical preparations that can be administered orally, e.g., as tablets, dragées, hard capsules or soft capsules, solutions, emulsions or suspensions. They can also be administered rectally, e.g., as suppositories or parenterally, e.g., as injectable solutions. In regard to the production of pharmaceutical preparations, these compounds can be processed using therapeutically inert inorganic and organic carriers. Examples of such carriers for tablets, dragées and hard gelatin capsules are lactose, corn starch or derivatives of talc, stearic acid or its salts. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are water, polyols, sucrose, invert sugar and glucose. Suitable carriers for injection solutions are water, alcohols, polyols, glycerols and vegetable oils. Suitable carriers for suppositories are vegetable oils or hardened oils, waxes, fats and semiliquid polyols.

The pharmaceutical preparations can also contain preserving agents, solvents, stabilizing agents, wetting agents, emulsifying agents, sweeteners, dyes, taste-enhancing agents, salts to change the osmotic pressure, buffers, coating agents or antioxidants as well as, optionally, other therapeutically active substances.

As additionally indicated additionally above, the pyrroles of formula I and their salts can be used in the treatment or prophylaxis of diseases, especially inflammatory diseases or immunological diseases. The dose can vary over wide ranges but

generally lies in the region from about 5 through 500 mg/day for oral administration in adults, although the latter value can be increased as necessary. The daily dose can be administered in the form of an individual dose or in several doses.

Pharmacological test report

The trisubstituted maleimides described in the patent application affect the proliferation and/or the function of human lymphocytes. A comparison of the necessary concentrations in the various test systems demonstrates the selectivity of the substances which are under test.

Methodology

Preparation of peripheral human leucocytes (PBL):

Peripheral human blood is mixed with heparin (Liquemin, Roche, Switzerland; 2500 IU/100 mL of blood) and diluted with the same volume of PBS without calcium and magnesium (Boehringer Mannheim, Mannheim). The diluted blood is centrifuged for 10 min at 800 G at room temperature in order to separate the blood platelets in the serum. The precipitate of cells is resuspended in the original volume and, from this, 30 mL are carefully transferred, by pipette, in 20 mL of lymphocyte separation medium (Boehringer Mannheim, Mannheim) into 50 mL Falcon centrifuge tubes (Type 2070, Becton Dickinson, New Jersey). After centrifuging (30 min at 400 G at room temperature), the PBL are removed by pipette from the separation layer and washed once with

completed RPMI 1640 (RPMI 1640 from Boehringer Mannheim, Mannheim; additions: 10 vol% inactive fetal calf serum, 2 mmol glutamine, 1% BME vitamins, 10,000 IU penicillin and 10 mg streptomycin per 1 L of medium; everything from Boehringer Mannheim, Mannheim). The PBL are adjusted to 1×10^6 cells/mL.

Mixed lymphocyte culture (MLR)

1×10^5 PBL in 100 μ L of RPMI 1640 culture medium are mixed with the same quantity of PBL from another blood donor in Nunklon microtiter plates. The compounds which are to be tested are added to this in regulated quantities. The allogenic reaction of the cells is measured after sixty days of incubation using incorporated radioactive thymidine (18-sec pulse). The percentage inhibition is determined for each concentration which is tested by comparison with the solvent control. The IC 50 given in the table is then interpolated from the concentration-dependent inhibition values.

Mitogen-induced cell proliferation (PWM)

200 μ L of PBL cell suspension (2×10^5 PBL) are added by a pipette to flat-bottomed microtiter plates together with 0.2 μ g/mL of PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim). After the addition of the substances that are to be tested, the mixture is incubated over a period of 48 h (37°C, 5% CO₂, 95% relative humidity). 18 h prior to termination of the incubation process, radioactive thymidine is added and, after

harvesting the cells, the incorporated radioactivity is measured. The IC 50 is calculated from these measurements as described above.

Mitogen-induced immunoglobulin synthesis by leukocytes (IgG)

2×10^5 PBL are incubated in 200 μ L of complemented RPMI 1640-medium with 0.2 μ /mL PWM in microtiter plates at 37°C, 5% CO₂ and 95% relative humidity over a period of nine days. Then the supernatant culture liquor is harvested and the concentration of human IgG is determined from this by an ELISA process.

Tumor growth inhibition test (TGI)

A chemically induced (methylcholanthrene A) mouse fibrosarcoma cell line is propagated at weekly intervals. For an in vitro test, the cells are washed twice and then adjusted to a cell density of 5×10^4 cells/mL in the aforementioned culture medium. 200 mL of this cell suspension are placed in the cavities of a microtiter plate and are incubated with the compounds that are to be tested over a period of 48 h at 37°C, 5% CO₂ and 95% relative humidity. Three hours prior to the end of the incubation time, radioactive thymidine is added and, after harvesting, the quantity of incorporated radioactivity is determined. The evaluation of the experiment took place as described above.

Results

In Table I, a summary is given of the IC 50 values for seven examples from the patent application. Generally, cytotoxically acting compounds or cytolytic compounds inhibit the allogene-induced proliferation, the mitogen-induced proliferation and also the spontaneous proliferation of eukaryotic [sic] at comparable concentrations. It can be seen from Table I that, in most cases, completely different concentrations are required for half the maximal inhibition of proliferation. However, it is particularly conspicuous that, for half the maximal inhibition of immunoglobulin synthesis, concentrations are adequate which are, to some extent, more than a factor of 100 times lower than those required for the inhibition of spontaneous tumor cell proliferation.

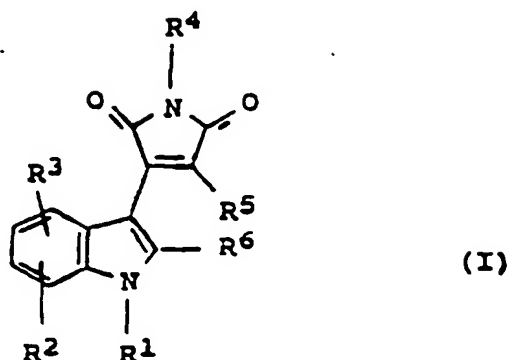
Table I. Immune pharmacological in vitro action of trisubstituted pyrroles on human leukocytes and murine tumor cells. The IC 50 values are given in $\mu\text{g/L}$

Example	MLR	PWM	TGI	IgG
1	>10	1.9	>10	4.2
1.4	0.58	0.70	2.6	<0.1
1.15	>10	>10	>10	0.66
2	4.5	6.0	7.8	0.45
3	8.5	2.3	>10	<0.1
4	5.1	4.9	>10	<0.1
5	5.3	>10	7.0	<0.1

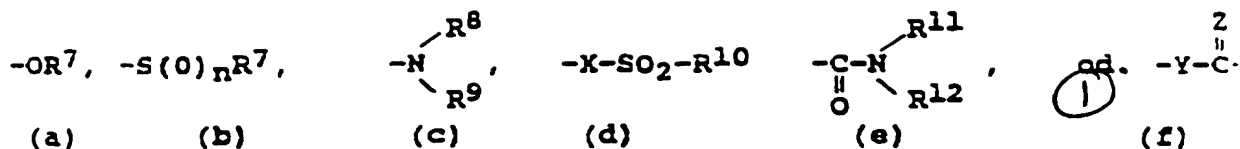
MLR: mixed lymphocyte culture; PWM: pokeweed-mitogen-induced lymphocyte proliferation; TGI: tumor growth inhibition test; IgG: PWM-induced IgG-synthesis; n.d. not determined (for a description of the method, see the text).

Patent Claims

1. Compounds of formula I



in which R¹ signifies hydrogen, acyl an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated linear or branched unsubstituted C₁-C₁₀ aliphatic residue or a saturated or unsaturated, linear or branched C₃-C₇ aliphatic residue that has been substituted one or more times or, preferably, 1-3 times, whereby the substituents signify halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxamido, amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or a group of formula:

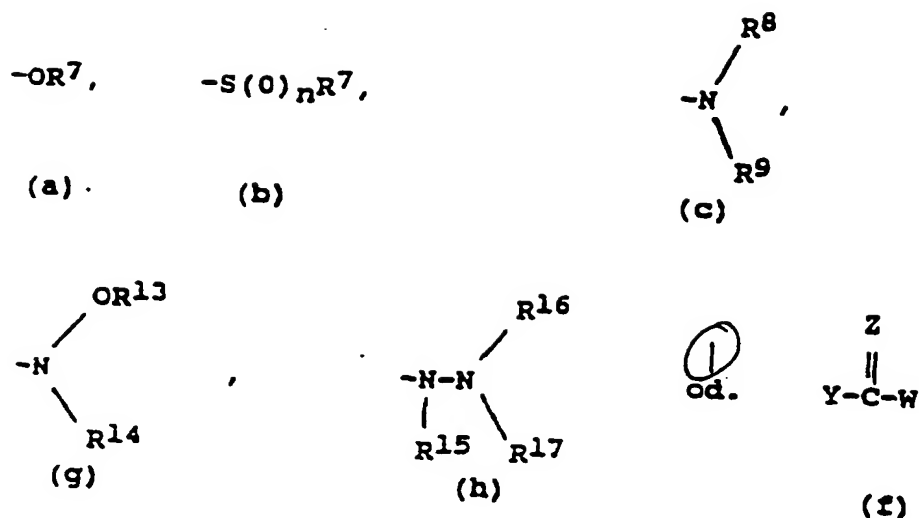


Key: 1 or

R^2 and R^3 can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkyloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, carboxamido, cyano, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl or together signify methylenedioxy;

R^4 signifies a C_3 - C_7 cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula $-OR^7$ or $-NR^8R^9$, or has the same significance as R^1 ;

R^5 signifies an unsubstituted or substituted bicyclic heterocyclic aromatic group or a residue of formula:



Key: 1 or

R^6

or has the same significance as R^1 with the exception of the significance of "carbohydrate;" signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl;

- R^7 signifies hydrogen, a linear or branched alkyl residue, a linear or branched alkenyl residue, a linear or branched alkynyl residue, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl residue, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue (which is optionally hydrogenated or partially hydrogenated), an arylalkyl residue, a heteroarylalkyl residue, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylthioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;
- R^8 and R^9 can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl or acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl or together with the nitrogen can form a saturated or unsaturated three- to seven-membered ring that can contain additional heteroatoms and is optionally substituted;
- R^{10} signifies alkyl or aryl;
- R^{11} and R^{12} can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, arylalkyl, aryl or heteroaryl or together with the nitrogen can form a three- to seven-membered ring that is optionally substituted and can contain additional heteroatoms;
- R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} can be the same or different and signify acyl or possess the same significance as R^{11} and R^{12} ;

$n = 0, 1 \text{ or } 2;$

$X = \text{NH or O};$

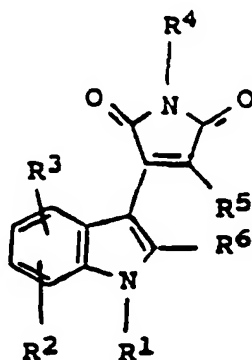
$Y = \text{NH or S};$

$Z = \text{NH, S or O}; \text{ and}$

$W = \text{amino, alkylamino, dialkylamino or alkylthio on the condition that}$

R^5 does not signify an aromatic monocyclic group of formula (c) together with their pharmacologically innocuous salts.

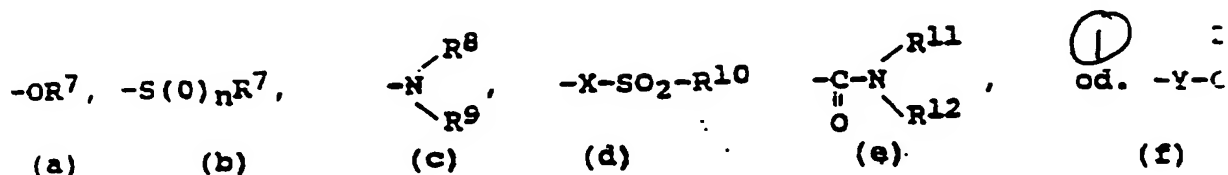
2. Process for the preparation of compounds of formula I



(I)

in which R^1 signifies hydrogen, acyl, an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated linear or branched unsubstituted C_1 - C_{10} aliphatic residue or a saturated or unsaturated linear or branched C_3 - C_7 aliphatic residue that has been substituted one or more times or, preferably, 103 times, whereby the substituents signify halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxamido, amidino,

isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or a group of formula:



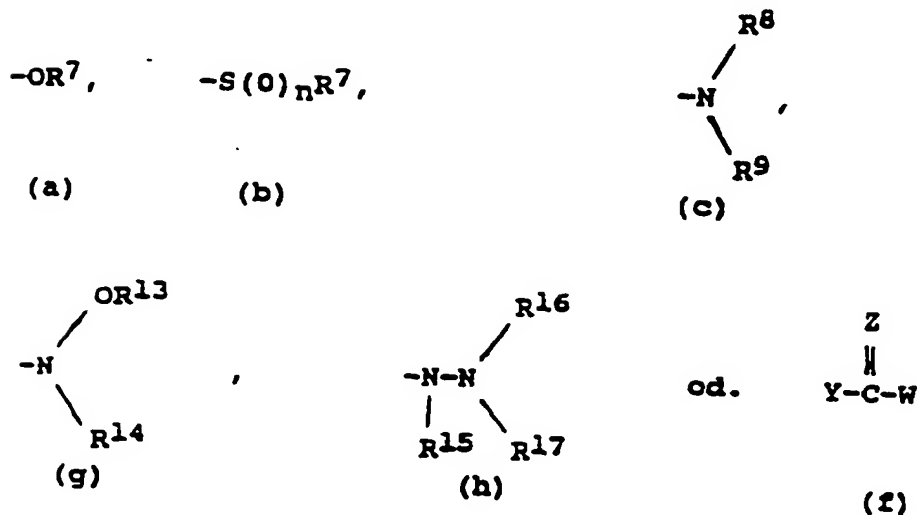
Key: 1 or

R² and R³ can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkyloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, carboxamido, cyano, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl or together signify methylenedioxy;

R⁴ signifies a C₃-C₇ cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula -OR⁷ or -NR⁸R⁹, or has the same significance as R¹;

R⁵

signifies an unsubstituted or substituted bicyclic heterocyclic aromatic group or a residue of formula:



Key: 1 or

R⁶

or has the same significance as R¹ with the exception of the significance of "carbohydrate;" signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkyl-aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl,

- mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl;
- R⁷ signifies hydrogen, a linear or branched alkyl residue, a linear or branched alkenyl residue, a linear or branched alkynyl residue, an optionally substituted C₃-C₇ cycloalkyl residue, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue (which is optionally hydrogenated or partially hydrogenated), an arylalkyl residue, a heteroarylalkyl residue, alkoxy-carbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylthioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;
- R⁸ and R⁹ can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl or acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl or together with the nitrogen can form a saturated or unsaturated three- to seven-membered ring that can contain additional heteroatoms and is optionally substituted;
- R¹⁰ signifies alkyl or aryl;
- R¹¹ and R¹² can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, arylalkyl, aryl or heteroaryl or together with the nitrogen can form a three- to seven-membered ring that is optionally substituted and can contain additional heteroatoms;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} can be the same or different and signify acyl or possess the same significance as R^{11} and R^{12} ;

$n = 0, 1$ or 2 ;

$X = \text{NH}$ or O ;

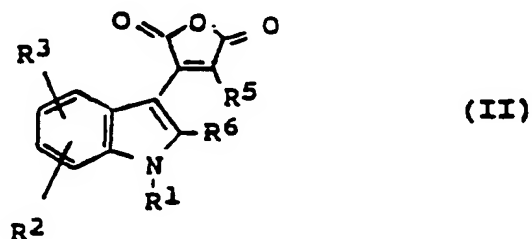
$Y = \text{NH}$ or S ;

$Z = \text{NH}$, S or O ; and

$W =$ amino, alkylamino, dialkylamino or alkylthio on the condition that

R^5 does not signify an aromatic monocyclic group of formula (c) together with their pharmacologically innocuous salts, characterized by the feature that, in a known manner,

a) a compound of general formula II

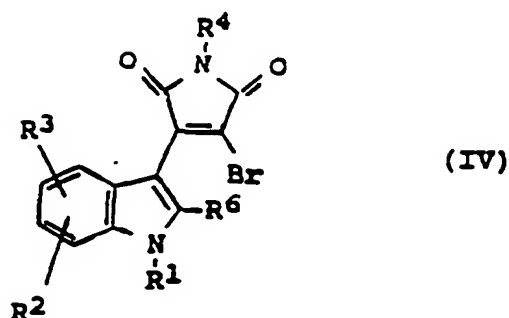


in which R^1 , R^2 , R^3 , R^5 and R^6 have the aforementioned significance is reacted with a compound of general formula III or IIIa,



in which R^4 has the above significance and A^- signifies an acid anion such as chloride, bromide, carbonate, sulfate or acetate, or

b) a compound of general formula IV



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^6 have the aforementioned significance
is reacted with a compound of general formula V,



in which R^5 has the aforementioned significance and X signifies
hydrogen or an alkali metal or copper
and then, optionally, the obtained compounds of formula I are
transformed into other compounds of formula I and, if desired,
the obtained compounds are transformed into pharmacologically
innocuous salts.

3. Medicinal agents containing a compound according to
Claim 1 in addition to conventional carrier substances and
auxiliary substances.

4. Use of compounds according to Claim 1 for the
preparation of medicinal agents for the treatment of immune
diseases or allergic diseases.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.